

平成27年度科学研究費助成事業（特別推進研究）自己評価書
〔追跡評価用〕

平成27年 4月 1日現在

研究代表者 氏名	長田 重一	所属研究機関・ 部局・職 (研究期間終了時)	京都大学・医学研究科・教授
研究課題名	細胞死の分子機構とその生理作用		
課題番号	17002017		
研究組織 (研究期間終了時)	研究代表者 長田 重一（京都大学・医学研究科・教授）		

【補助金交付額】

年度	直接経費
平成17年度	69,400 千円
平成18年度	63,000 千円
平成19年度	69,400 千円
平成20年度	69,400 千円
平成21年度	69,400 千円
総計	340,600 千円

1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか

特別推進研究によってなされた研究が、どのように発展しているか、次の(1)～(4)の項目ごとに具体的かつ明確に記述してください。

(1) 研究の概要

(研究期間終了後における研究の実施状況及び研究の発展過程がわかるような具体的内容を記述してください。)

特別推進研究の結果、以下の成果を得た。(1) アポトーシス細胞はフォスファチジルセリン (PtdSer) を“eat me”シグナルとしてその表面に提示するが、マクロファージはこのシグナルを Tim-4、MFG-E8 などの PtdSer 結合タンパク質を用いて認識、死細胞を認識・貪食する。(2) 赤芽球から放出された核もその表面に PtdSer を暴露し、マクロファージは死細胞の場合と同じように、この PtdSer を認識して核を貪食する。(3) MFG-E8 遺伝子ノックアウトマウスの解析、PtdSer をマスクする分子のマウスへの投与実験から、アポトーシス細胞や赤芽球核の貪食過程に欠陥があるとマウスは血清中に高濃度の抗 DNA 抗体、抗核抗体を分泌し、SLE (Systemic lupus erythematosus、全身性エリテマトーデス) 様自己免疫疾患を発症する。また、(4) DNase II 遺伝子のノックアウトマウスではアポトーシス細胞や赤芽球からの核を分解することができず、マクロファージは活性化され、IFN (インターフェロン) や TNF α (tumor necrosis factor) を分泌、これら因子の作用により、胎児のマウスは貧血で死滅し、成人では重篤な関節炎を発症する。

これらの研究はその後以下のように発展している。

- (1) 外膜と内膜からなる真核細胞の細胞膜において、PtdSer などのリン脂質はフリッパーゼと呼ばれる酵素の作用により非対称的に分布している。すなわち、PtdSer は生きている細胞では内膜にのみ局在し、細胞がアポトーシスに陥るとスクランブラーゼと呼ばれる酵素により外膜に移動する。私たちは PtdSer の暴露はある場合は Ca²⁺ に依存していることを利用して Ca²⁺ イオノフォアに応答して強く PtdSer を暴露する細胞を樹立、その細胞から 2 種のスクランブラーゼを同定した(Suzuki et al. Nature 468, 834, 2010; Suzuki et al. Science 341, 403, 2013)。アポトーシス時に活性化されるスクランブラーゼは XKr8 と呼ばれる 6 回膜貫通領域を持つタンパク質であり、このタンパク質の C-末端にはカスパーゼ認識配列が存在し、アポトーシス時にカスパーゼで切断されることによりスクランブラーゼとして作用する。一方、TMEM16F は Ca²⁺ によって活性化されるスクランブラーゼであり、活性化された血小板での PtdSer の暴露に関与している。TMEM16F や Xkr8 は大きなファミリーの一員であり、このファミリーには TMEM16F や Xkr8 以外にスクランブラーゼとして作用するものも同定された (Suzuki et al. J.Biol.Chem. 288, 13305, 2013, Suzuki et al. J.Biol.Chem. 289, 30257, 2014)。
- (2) 一方、ヒト一倍体の細胞株 (KBM7) にレトロウイルスを用いて網羅的に変異を導入、フリッパーゼの活性を失った細胞集団を樹立、その集団においてレトロウイルスが導入された部位を同定することにより、P4-タイプ ATPase の一つ、ATP11C をフリッパーゼ、CDC50A をそのサブユニットとして同定した(Segawa et al. Science 344, 1164, 2014)。そして、この分子(ATP11C)はアポトーシス時にカスパーゼによってその中央部で切断され失活することを見出した。すなわち、アポトーシス時に PtdSer が暴露されるためにはカスパーゼによるスクランブラーゼの活性化と、フリッパーゼの不活性化が必須なことが示された (Segawa et al. Cell Cycle 13, 2990, 2014)。
- (3) 死細胞の貪食において PtdSer の受容体として作用する Tim-4 のノックアウトマウスを構築した。そして MFG-E8、Tim-4、およびチロシンキナーゼ型受容体 MerTK ノックアウトマウスの解析から、アポトーシス細胞の貪食は死細胞をリクルートする過程と貪食そのものの過程の 2 段階からなること (Toda et al. Mol.Cell.Biol. 32, 118, 2012)、腹腔常在性マクロファージはアポトーシス細胞リクルートの過程に Tim-4、貪食の過程に MerTK を用いていることを明らかにした (Nishi et al Mol.Cell.Biol. 34, 1512,2014)。一方、赤血球の増殖分化は赤芽島 (erythroblastic islands)と呼ばれるマクロファージを中心とした組織で行われるが、この場合は赤芽球から放出された核をリクルートする過程は必要なく、貪食過程で作用する MerTK が存在すれば十分であることも見出した (Toda et al.123, 3963, 2014)。
- (4) 一方、マクロファージリソソーム内で蓄積した DNA による自然免疫活性化の分子機構の解析から、この過程はリソソームから細胞質に漏出した DNA が GAS (cyclic GMP-AMP synthase)に結合、産生された 2'-3'-5'GMP-AMP dinucleotide が STING (stimulator of interferon genes) に結合、転写因子 IRF3/IRF7 を介して IFN 遺伝子を活性化する経路と、GAS 非依存的しかし STING 依存的に IFN 遺伝子を活性化する経路が存在することを見出した (Motani et al. J. Immunol., in press)。

1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか（続き）

(2) 論文発表、国際会議等への招待講演における発表など（研究の発展過程でなされた研究成果の発表状況を記述してください。）

論文発表

平成22年度 7報 *Nature, Cell, Proc Natl Acad Sci USA, J Biol Chem, Cell Death Differ, Eur. J. Immunol* (2)
 平成23年度 2報 *FEBS Lett, Adv Immunol*
 平成24年度 5報 *Proc Natl Acad Sci USA, Mol Cell Biol, Int Immunol, PLoS One, J Infect Dis*
 平成25年度 6報 *Science, Cell Death Differ* (2), *J. Biol Chem., Int. Immunol., PLoS One*
 平成26年度 11報 *Science, J Biol Chem* (3), *Development, Mol Cell Biol, Blood, Lupus, eLife, Method Enzymol. Cell Cycle,*
 平成27年度 1報 *J Immunol,*

国際会議での招待講演

平成22年度 Keystone Symposium, Novel Symposium, Euroconference など9回の海外での講演を含め12回
 平成23年度 Keystone Symposium, Gordon Conference, Barossa Conference など7回の海外での講演を含め9回
 平成24年度 Karolinska Research Lecture, Harvard 大学での Cohn Lecture など7回の海外での講演を含め10回
 平成25年度 Gordon Conference, Cold Spring harbor Meeting など4回の海外での講演を含め6回
 平成26年度 2度の Keystone Symposium, Rockefeller 大学での Kunkel Lecture など7回の海外での講演を含め9回
 平成27年度 海外での講演4回を含め5回（予定を含む）。

代表的講演

May 2010 Keynote Address, A Research Workshop on “Clearance of Dying cells in a Healthy and Diseased Immune System”, Jerusalem, Israel
 Dec. 2010 2010 Charles Janeway Lecture, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia
 May 2012 Edwin J. Cohn Lecture, The Harvard Medical School, Boston, USA
 Nov. 2012 Plenary Lecture, The Special Celebratory Symposium of Walter and Eliza Hall Institute, Melbourne, Australia
 Dec. 2012 Award Lecture, Debrecen Award for Molecular Medicine, Debrecen University, Hungary
 Apr. 2013 Keynote Address, Cold Spring Harbor Asia Conferences on Mechanisms and Functions of Non-apoptotic Cell Death, Suzhou Dushu Lake Conference Center, Jiangsu, China
 Nov. 2013 Keynote Lecture, Swiss-Kyoto Symposium 2013, ETH (Swiss Federal Institute of Technology), Zurich, Switzerland
 Apr. 2014 The Henry Kunkel Lecture 2014 at The Rockefeller University, New York, USA
 May 2015 Keynote Lecture, The 15th International Conference on Tumor Necrosis Factor, Ghent, Belgium
 Nov, 2015 Keynote Lecture, Cell Press Symposia on “Cell Death and Immunity”, Berkeley, California, USA

受賞

平成22年12月 日本学士院会員
 平成24年4月 スイスチューリッヒ大学 名誉博士
 平成24年9月 吉田富三賞（日本がん学会）
 平成24年12月 Debrecen Award for Molecular Medicine, Debrecen University (Hungary)
 平成25年7月 京都大学孜孜賞（京都大学）
 平成25年7月 慶應医学賞（慶應大学 東京）

1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか（続き）

(3) 研究費の取得状況（研究代表者として取得したもののみ）

学術振興会科学研究補助金

研究種目：：特別推進研究

研究代表者：長田重一

研究課題名：マクロファージによる死細胞貪食・分解の分子機構

期間：平成 22～26 年（2010～2014）

研究経費：計 347,000 万円（直接経費：5 年間）

（研究進捗評価結果：「A+」評価）

http://www.jsps.go.jp/j-grantsinaid/25_tokusui/data/h23/hyouka/genchi14_nagata.pdf

科学技術振興機構戦略的創造研究推進事業（CREST）

研究領域：アレルギー疾患・自己免疫疾患の発症機構と治療技術

研究代表者：長田重一

研究課題名「アポトーシス細胞の貪食・分解とその異常」

期間：平成 20～25 年（2008～2013）

研究経費：計 339,350 万円（直接経費：5 年間）

（研究課題別事後評価結果：「A+」評価）

http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/evaluation/posteriori/1111058/JST_1111058_08062225_EE.pdf

(4) 特別推進研究の研究成果を背景に生み出された新たな発見・知見

- 「アポトーシス細胞がマクロファージによって認識・貪食されるには PtdSer をその表面に暴露する必要がある。」という、本特別推進研究の成果をもとにアポトーシス細胞における PtdSer 暴露の機構を解析、カスパーゼによって活性化されるスクランブラーゼ、カスパーゼによって不活化されるフリッパーゼを同定した（Nature 2010, Science 2013, Science 2014, PNAS 2010, J. Biol. Chem. 2010, 2013, 2014, 2014, and 2014 など）。
- 本特別推進研究で同定された PtdSer に対する受容体 Tim-4、本特別推進以前に私達が同定した PtdSer 結合タンパク質 MFG-E8 のノックアウトマウスの解析からアポトーシス細胞の貪食は死細胞のリクルートと貪食そのものの2つの過程からなること、マウス腹腔常在マクロファージは Tim-4 をリクルートの過程、MerTK 受容体を貪食の過程に用いることを示した。一方、赤芽球から放出された核のマクロファージによる貪食にはリクルートの過程は必要なく、MerTK にのみ依存していた。（Mol Cell Biol 2012 and 2014; Blood 2014）。
- 本特別推進研究では 129/B6 mixed 系統を用いて MFG-E8 のノックアウトマウスを樹立し、このマウスが乳腺炎や SLE などの自己免疫疾患を発症することを報告した。一方、B6 系統では、MFG-E8 あるいは Tim-4 の単独のノックアウトマウスは自己免疫疾患を発症しなかった。しかし、Tim-4、MFG-E8 両者を欠損するマウスは SLE を発症し、その症状はヒトの SLE 患者のように IFN の投与、抗 TNF α 中和抗体の投与により増悪した。また、ヒト SLE 患者の MFG-E8 遺伝子に点変異を見だし、MFG-E8 の機能不全がヒトでも SLE を発症させる可能性を指摘した（Int. Immunol. 2012; Eur. J. Immunol. 2010）。
- 本特別推進研究の結果、DNase II 遺伝子ノックアウトマウスが関節炎を発症することを見いだした。その後、私達は、関節では IL-1 β 、TNF α 、IL-6 などの炎症性サイトカインが強く発現、お互いの遺伝子の発現を制御していること、三個のうちいずれかのサイトカインを阻止すると関節炎が抑制されることを見いだした。また、マクロファージリソソームに蓄積した DNA が自然免疫を活性化する機構として、リソソームから細胞質に漏出した DNA が cyclic GMP-AMP synthase (GAS) を活性化する経路と GAS に依存しない経路の存在を見いだした（PNAS 2010; J. Immunol. 2015）。

2. 特別推進研究の研究成果が他の研究者により活用された状況

特別推進研究の研究成果が他の研究者に活用された状況について、次の(1)、(2)の項目ごとに具体的かつ明確に記述してください。

(1) 学界への貢献の状況（学術研究へのインパクト及び関連領域のその後の動向、関連領域への関わり等）

I. 国際会議

代表者長田は2年ごとに行なわれる New York Cold Spring Harbor Laboratory での「Cell Death」の国際会議、「Apoptotic Cell Clearance & Recognition」に関する Gordon Conference、「Cell Death Signaling」や「Macrophage」の Keystone Meeting に常に、招待され講演している。また、組織委員長として、以下の国際会議をイスラエル、淡路島、ギリシャで組織した。

国際会議の組織委員長

2010年5月9-11日 ヘブライ大学 Mevorach 教授、テクニオンイスラエル工科大学教授 Ciechanover 教授とイスラエル・エルサレムにおいて、「Clearance of Dying cells in a Healthy and Diseased Immune System」の題で国際会議を主催。

2011年5月15日-18日 兵庫県淡路島夢舞台で組織委員長として、第13回国際 Tumor Necrosis Factor (TNF) 会議を開催した。東日本大震災の2ヶ月後にも関わらず、国内外から200人以上が結集、TNFによる細胞死、炎症反応に関して活発な討論が行なわれた。

2014年5月10日-10日 ヘブライ大学 Mevorach 教授とともに、ギリシャロードス島で 第2回「Clearance of Dying Cells in a Healthy and Diseased Immune System」国際会議を開催。Dr. Siamon Gordon によるマクロファージに関する基調講演の後、死細胞貪食の分子機構、生理作用に関して活発な討論が行なわれた。

II. 国外から科学者の来訪

私達の研究室にはアメリカから Patrick Williamson 教授やウイスター研究所西倉和子教授がサバティカル (Sabbatical) や3ヶ月滞在した。トルコ Kocci 大学からは医学部学生が3ヶ月滞在した。また、ノーベル賞受賞者である MIT Robert Horvitz 博士が3日間京都に滞在し、研究室のメンバーと活発に討論した。カナダから Tak Mak 博士、アメリカから Peter Sims 博士、Todd Graham 博士、ドイツから Manolis Pasparaskis 博士が来訪され、彼等のセミナーの後、活発に討論した。

III. 他の研究領域への貢献

代表者らによる死細胞貪食の研究成果は 本代表者の研究室出身の東京薬科大学田中正人教授を代表とする新学術研究「ダイイングコード：細胞死を起点とする生体制御ネットワークの解明」に少なからず活用されている。

2. 特別推進研究の研究成果が他の研究者により活用された状況（続き）

(2)論文引用状況（上位10報程度を記述してください。）

【研究期間中に発表した論文】

No	論文名	日本語による簡潔な内容紹介	引用数
1	Yoshida, H. et al. (2005) Lethal anemia caused by interferon- β produced in mouse embryos carrying undigested DNA. <i>Nat. Immunol.</i> 6, 49-56	DNaseII 欠損マクロファージはアポトーシス細胞や赤芽球からの核 DNA を分解できない。そのため、マクロファージは活性化され、IFN を産生、これによってマウス胚が死滅する。	156
2	Yoshida, H. et al. (2005) Phosphatidylserine-dependent engulfment by macrophages of nuclei from erythroid precursor cells. <i>Nature</i> 437, 754-758	赤血球の最終発生段階で細胞膜で囲まれた核が放出される。この放出される核の表面に PtdSer が暴露され、それをマクロファージが認識・貪食する。	137
3	Okabe, Y. et al. (2005) Toll-like receptor-independent gene induction program activated by mammalian DNA escaped from apoptotic DNA degradation. <i>J. Exp. Med.</i> 202, 1333-1339	アポトーシス細胞の DNA がマクロファージで分解されないと IFN が産生される。そのシグナル伝達経路に TLR (Toll-like receptor) システムが関与していないことを示す。	176
4	Hanayama, R., and Nagata, S. (2005) Impaired involution of mammary glands in the absence of milk fat globule EGF factor 8. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i> 102, 16886-16891	MFG-E8 遺伝子ノックアウトマウスでは乳腺が退化しない。このマウスを解析し、乳脂肪球の内皮細胞への吸収が MFG-E8 によって媒介されていることを示す。	72
5	Nagata, S. (2005) DNA degradation in development and programmed cell death. <i>Annu. Rev. Immunol.</i> 23, 853-875	動物の発生過程（目のレンズ細胞、赤血球）や細胞死における DNA 分解の分子機構、生理作用に関する総説。	139
6	Kawane, K. et al (2006) Chronic polyarthritis caused by mammalian DNA that escapes from degradation in macrophages. <i>Nature</i> 443, 998-1002	アポトーシス細胞や赤芽球からの核 DNA を分解できない DNase II ノックアウトマウスは歳を取るに従いリウマチ性関節炎を発症することを見いだした。	167
7	Miyanishi, M. et al (2007) Identification of Tim4 as a phosphatidylserine receptor. <i>Nature</i> 450, 435-439	マウス腹腔常在マクロファージにおいて PtdSer 受容体として作用するタイプ I 膜蛋白質、Tim-4 を単離した。	374
8	Koike, M. et al. (2008) Inhibition of autophagy prevents hippocampal pyramidal neuron death after hypoxic-ischemic injury. <i>Am. J. Pathol.</i> 172, 454-469	低酸素性虚血によって起こる神経細胞死にオートファジーが関与していること、この過程にはカスパーゼ依存性と非依存性プロセスが存在することを指摘した。	184
9	Okabe, Y. et al. (2009) Regulation of the innate immune response by threonine-phosphatase of Eyes absent. <i>Nature</i> 460, 520-524	アポトーシス細胞の DNA がマクロファージで分解されないと IFN が産生されるが、そのシグナル伝達経路に EYA と呼ばれるフォスファターゼが関与していることを示す。	65
10	Strasser, A. et al. (2009) The many roles of FAS receptor signaling in the immune system. <i>Immunity</i> 30, 180-192	代表者ら単離した death receptor Fas に関する総説	316

【研究期間終了後に発表した論文】

No	論文名	日本語による簡潔な内容紹介	引用数
1	Kawane, K. et al. (2010) Cytokine-dependent but acquired immunity-independent arthritis caused by DNA escaped from degradation. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i> 107:19432-19437	DNase II 欠損マウスでの関節炎の発症には IL-1 β , IL-6, TNF α などの炎症性サイトカインが関与していること、これらは関節で互いに活性化しあっていることを示した。	25
2	Nagasaka, A. et al. (2010) Apaf-1-independent programmed cell death in mouse development. <i>Cell Death Differ.</i> 17:931-941	DNase II 遺伝子欠損マウスではアポトーシス細胞由来の DNA がマクロファージに残存する。このことを利用してマウスの発生過程での細胞死には Apaf-1 に依存しない過程が存在することを示した。	13
3	Nagata, S. et al. (2010) Autoimmunity and the clearance of dead cells. <i>Cell</i> 140:619-630	アポトーシス細胞の貪食、分解の異常、不全によってもたらされる自己免疫疾患、自己炎症に関する総説。	229
4	Suzuki, J. et al. (2010) Calcium-dependent phospholipid scrambling by TMEM16F. <i>Nature</i> 468:834-838	カルシウムによって活性化されるリン脂質スクランブラーゼの同定。ある種の血友病(Scott Syndrome)の患者がその遺伝子に変異を持つことを見いだす。	168
5	Segawa, K. et al. (2011) Constitutive exposure of phosphatidylserine on viable cells. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i> 108:19246-19251	恒常的に活性化されるスクランブラーゼ(TMEM16F)変異体を発現する細胞は構成的に PtdSer を暴露するがその増殖能などに一見、異常がないことを報告。	29
6	Toda, S. et al. Two-step engulfment of apoptotic cells. <i>Mol. Cell Biol.</i> 32:118-125 (2012)	マクロファージによるアポトーシス細胞の貪食は死細胞の結合(リクルート)と貪食の2段階からなることを報告。	29
7	Suzuki, J. et al. (2013) Xk-related protein 8 and CED-8 promote phosphatidylserine exposure in apoptotic cells. <i>Science</i> 341:403-406	アポトーシス時に活性化されるリン脂質スクランブラーゼ(Xkr8)を同定した。この膜蛋白質はカスパーゼで切断されることにより活性化される。	39
8	Nishi, C. et al. (2014) Tim4- and MerTK-mediated engulfment of apoptotic cells by mouse resident peritoneal macrophages. <i>Mol. Cell Biol.</i> 34:1512-1520	強い貪食能を示すマウス腹腔常在マクロファージは PtdSer に結合する Tim-4 を介して死細胞に結合、MerTK/Protein S を用いて死細胞を貪食する。	5
9	Segawa, K. et al. (2014) Caspase-mediated cleavage of phospholipid flippase for apoptotic phosphatidylserine exposure. <i>Science</i> 344:1164-1168	細胞膜においてリン脂質の非対称性を規定するフリッパーゼを同定。この分子がカスパーゼにより切断、不活性化されることがアポトーシス時の PtdSer の暴露に必須であることを示す。	6
10	Toda, S. et al. (2014) MerTK-mediated engulfment of pyrenocytes by central macrophages in erythroblastic islands. <i>Blood</i> 123:3963-3971	赤血球は、その発生段階で脱核する。脱核する核は細胞膜に囲まれており、PtdSer を暴露している。マクロファージはこれを MerTK/Protein S システムを用いて、認識・貪食する。	1

3. その他、効果・効用等の評価に関する情報

次の(1)、(2)の項目ごとに、該当する内容について具体的かつ明確に記述してください。

(1) 研究成果の社会への還元状況（社会への還元の程度、内容、実用化の有無は問いません。）

I. 特許

本研究の成果は以下の三個の特許として出願され、二個に関してはすでに登録されている。

特許タイトル：生体内のアポトーシス細胞の除去促進剤および除去阻害剤

特許番号 第 4160292 号； 2008 年 7 月 25 日 特許登録

特許番号 第 4843595 号； 2011 年 10 月 14 日 特許登録

特許タイトル：DNase II 遺伝子機能欠損貧血症モデル非ヒト動物

特許番号 第 4409785 号； 2009 年 11 月 20 日 特許登録

特許タイトル：血液凝固調節物質のスクリーニング方法

出願番号 2012-531917 2013 年 10 月 31 日 出願

特許出願後、幾つかの製薬企業より共同研究の申し込みがあり、創薬の可能性を探るべく共同研究を進めている。

II. 研究材料の分与

本研究で得られた新規遺伝子、タンパク質、モノクローナル抗体、ノックアウトマウスに対して国内外の研究者より多数の分与依頼が寄せられている。相手側大学あるいは企業と京都大学との間で Materials Transfer Agreement を締結した後、これら Materials を提供した。特に本研究で樹立したモノクローナル抗体に関しては試薬製造販売企業と販売契約を締結し、広く研究者に提供している。

3. その他、効果・効用等の評価に関する情報（続き）**(2) 研究計画に関与した若手研究者の成長の状況（助教やポスドク等の研究終了後の動向を記述してください。）**

華山力成	(助教)	大阪大学准教授、金沢大学医学研究科教授
川根公樹	(助教)	京都産業大学 准教授
宮西正憲	(助教)	USA Stanford 大学 博士研究員
仲矢道雄	(博士研究員)	九州大学薬学研究院 准教授
茂谷 康	(博士研究員)	徳島大学酵素学研究所 助教
吉田英行	(博士研究員)	USA Harvard 大学 博士研究員
岡部泰賢	(博士研究員)	USA Yale 大学 博士研究員
長坂明臣	(大学院生)	九州大学薬学研究院 助教
上田 健	(大学院生)	広島大学原爆放射線医科学研究所 助教
飯田 智	(大学院生)	富山大学 助教